

Cabometyx[®] (kabozantynib) w 3. linii leczenia zaawansowanego raka nerki

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, marzec 2020

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Ipsen Poland
Al. Jana Pawła II 29
00-867 Warszawa, Polska

Konflikt interesów

Analiza w całości finansowana przez Ipsen Poland

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy.....	7
2 Problem zdrowotny.....	8
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	8
2.2 Etiologia i patogenezą	9
2.3 Rozpoznawanie	9
2.3.1 Ocena stopnia złośliwości.....	10
2.3.2 Ocena stopnia zaawansowania	11
2.3.3 Ocena ryzyka wg IMDC	12
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	13
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą	15
2.6 Aktualne postępowanie medyczne.....	18
2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	22
2.8 Wybór populacji docelowej.....	26
2.8.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	26
2.8.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	29
3 Interwencja	33
3.1 Charakterystyka interwencji.....	33
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	33
3.1.2 Zarejestrowane wskazania	34
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania	34
3.1.4 Mechanizm działania	35
3.1.5 Przeciwwskazania.....	35
3.1.6 Przedawkowanie	35
3.1.7 Działania niepożądane	36
3.1.8 Kompetencje personelu.....	38
3.2 Status refundacyjny w Polsce	38
3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla kabozantynibu	38
3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla kabozantynibu	39
3.5 Rekomendacje refundacyjne	40
3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	40
3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	43
4 Technologie opcjonalne.....	46
4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania	46

4.2	Technologie opcjonalne refundowane w Polsce	46
4.3	Charakterystyka komparatora (BSC)	48
5	Efekty zdrowotne	49
6	Rodzaj i jakość dowodów	51
7	Podsumowanie	52
Aneks 1. Program lekowy		53
Spis rysunków		57
Spis tabel		58
Bibliografia		59

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASR	wskaźniki wystandaryzowane do wieku (ang. <i>age-standardised rates</i>)
BSC	najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. <i>best supportive care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego (ang. <i>Summary of Products Characteristic</i>)
cRCC	rak jasonokomórkowy nerki (ang. <i>clear cell renal cell carcinoma</i>)
chRCC	rak chromofobny (ang. <i>chromophobe renal cell carcinoma</i>)
DALY	lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. <i>disability adjusted life-years</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>glomerular filtration rate</i>)
HIF	czynnik wywołany niedotlenieniem tkanek (ang. <i>hypoxia inducible factor</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IFN- α	interferon alfa
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH	dehydrogenaza mleczanowa
MR	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance</i>)
mRCC	rak nerkowokomórkowy z przerzutami (ang. <i>metastatic renal cell carcinoma</i>)
MSKCC	<i>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center</i>
mTOR	inhibitory kinazy serynowo-treoninowej (ang. <i>mammalian target of rapamycin kinase</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
OB	odczyn Biernackiego
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
pRCC	rak brodawkowaty nerki (ang. <i>papillary Renal Cell Carcinoma</i>)
RCC	rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cel carcinoma</i>)
RCT	badanie randomizowane z grupą kontrolną (ang. <i>Randomized controlled trial</i>)
RNK	rak nerkowokomórkowy
RP	Rada Przejrzystości
RTG	rentgenografia (ang. <i>roentgenography</i>)
TK	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>)
TNM	klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu
USG	ultrasonografia (ang. <i>ultrasonography</i>)
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)
YLL	utracone lata życia (ang. <i>years of life lost</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z rozszerzeniem wskazania refundacyjnego kabozantynibu (Cabometyx®) o populację dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i korzystnym rokowaniem według skali IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) w 1. linii leczenia oraz niwolumabem w 2. linii leczenia, tj. 3. linia leczenia.

Problem zdrowotny

Rak nerkowokomórkowy, RNK (ang. *renal cell carcinoma*, RCC, ICD-10: C64 - nowotwór złośliwy nerki, z wyjątkiem miedniczki nerkowej) jest trzecim pod względem zachorowalności nowotworem złośliwym układu narządów moczowo-płciowych i stanowi około 80-90% wszystkich guzów nerek. W większości przypadków rozwija się z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki.

Epidemiologia

Ze względu na stale rosnącą zapadalność, utajony przebieg oraz oporność na standardowe metody farmakoterapii, rak nerkowokomórkowy jest specyficznym i ważnym problemem klinicznym. Rak nerki jest trzecim najczęściej diagnozowanym nowotworem układu moczowo-płciowego w Polsce. Z roku na rok liczba pacjentów z rakiem nerki zwiększa się, na co wskazują dane epidemiologiczne opracowane na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów. Nowotwory złośliwe nerek stanowią w Polsce 3,9% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn i 2,7% u kobiet. Z danych KRN wynika, że w Polsce w 2016 roku zdiagnozowano 5134 nowych przypadków raka nerki, w tym samym czasie odnotowano 2637 zgonów, przy czym w 1999 roku odnotowano 3520 przypadków zachorowań i 2096 zgonów.

Metody leczenia

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi, u pacjentów z jasnokomórkowym rakiem nerki, u których nastąpiła progresja po drugiej linii leczenia lekami ukierunkowanymi molekularnie przeciwko VEGF zaleca się stosowanie:

- kabozantynibu;
- niwolumabu.

Niektóre wytyczne, np. ESMO, w przypadku braku dostępności kabozantynibu/niwolumabu zalecają zalecają ewerolimus lub aksytynib, jednak dowody są niskiej jakości, a poziom rekomendacji umiarkowany.

Program lekowy dotyczący leczenia raka nerki (B.10) nie reguluje kwestii leczenia po niepowodzeniu co najmniej 2 linii leczenia lekami ukierunkowanymi molekularnie, co w praktyce oznacza formalną możliwość zastosowania wyłącznie najlepszego leczenia wspomagającego (BSC, ang. *best supportive care*) w tej populacji pacjentów.

W Polsce w chwili obecnej kabozantynib i niwolumab są dopuszczone do stosowania w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Choć dostęp zatem teoretycznie jest możliwy, w praktyce jest on jednak istotnie ograniczony (w porównaniu z dostępem, gdyby leki były objęte refundacją w ramach programu lekowego). W praktyce oznacza on indywidualną refundację, której przyznanie, na okres 3 miesiące, zależy w dużej mierze od lekarza prowadzącego oraz dyrektora placówki prowadzącej leczenie. Co więcej, od złożenia wniosku o dostęp do leku w ramach RDTL do faktycznego rozpoczęcia terapii mija średnio około 5 miesięcy, co w przypadku chorób onkologicznych stanowi długi przedział czasowy.

Sytuacja refundacyjna

Obecnie (od maja 2018 r.) kabozantynib (Cabometyx®) jest refundowany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF). Jest on uwzględniony w ramach programu lekowego B.10 leczenie raka nerki (ICD-10 C 64).

Schemat PICOS

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) obejmuje:

- (P) populację docelową, którą stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i korzystnym rokowaniem według skali IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) w 1. linii leczenia oraz niwolumabem w 2. linii leczenia, tj. 3. linia leczenia;
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi podawany doustnie kabozantynib (Cabometyx®), rekomendowany w wytycznych klinicznych we wnioskowanej populacji pacjentów;
- (C) komparatory, do których należy:
 - najlepsze leczenie wspomagające.
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
 - z zakresu skuteczności klinicznej: przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji choroby, odpowiedź na leczenie, jakość życia.
 - z zakresu bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane.
- (S) typ badań, tj.: randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, przeglądy systematyczne literatury i badania z zakresu efektywności praktycznej.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z rozszerzeniem wskazania refundacyjnego kabozantynibu (Cabometyx®) o populację dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i korzystnym rokowaniem według skali IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) w 1. linii leczenia oraz niwolumabem w 2. linii leczenia.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania kabozantynibu w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Rak nerkowokomórkowy, RNK (ang. *renal cell carcinoma*, RCC, ICD-10: C64 - nowotwór złośliwy nerki, z wyjątkiem miedniczki nerkowej) jest trzecim pod względem zachorowalności nowotworem złośliwym układu narządów moczowo-płciowych i stanowi około 80-90% wszystkich guzów nerek [Vision Group 2012, Ciamporcero 2015, Kata 1997]. W większości przypadków rozwija się z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki [Szczeklik 2019].

Klasyfikacja WHO wyróżnia przynajmniej 3 główne typy histologiczne raka nerki [Szczeklik 2019, EAU 2016; EAU 2019]:

- typ jasnokomórkowy (cRCC);
- typ brodawkowy (pRCC), który dodatkowo obejmuje dwa podtypy, podtyp 1 oraz charakteryzujący się gorszym rokowaniem podtyp 2;
- typ chromofobny (chRCC).

Wymienione powyższej typy histologiczne odróżnia się na podstawie charakterystycznych cech morfologicznych, uwarunkowań genetycznych oraz molekularnych. Charakterystykę typów histologicznych raka nerkowokomórkowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 1. Charakterystyka typów histologicznych raka nerkowokomórkowego.

Typ	Odsetek przypadków [%]	Charakter guza	Obraz histopatologiczny
Jasnokomórkowy	80-90	Sporadyczny, jednostronny, ograniczony, bogato unaczyniony. Najmniej korzystne rokowanie [EAU 2016].	Komórki okrągłe z dużą ilością cytoplazmy bogatej w cholesterol, glikogen i lipidy.
Brodawkowaty	10-15	Obustronny, wielogniskowy.	Komórki zawierające ziarnistości zasadochłonne lub kwasochłonne, tworzące struktury brodawkowe lub cewkowe, ubogo unaczynione.
Chromofobny	4-5	Rak najlepiej rokujący.	Komórki z przezroczystą cytoplazmą zawierającą struktury siateczkowate, mikronaczynia.

Źródło: Szczeklik 2019, EAU 2016, EAU 2019

Rzadsze (<1%) typy RNK obejmują raka z kanalików zbiorczych oraz raka rdzeniastego, które charakteryzują się złym rokowaniem. Różnicowanie mięsakowate nie stanowi odrębnego typu histologicznego, ale może towarzyszyć wymienionym typom RNK [Szczeklik 2019, PTOK 2013].

2.2 Etiologia i patogeneza

Etiologia raka nerki jest nieznana. RNK rozwija się przeważnie u osób starszych - najczęściej chorują osoby pomiędzy 60. a 70. rokiem życia [NCI 2014].

Do najważniejszych czynników etiologicznych RNK można zaliczyć [Szczeklik 2019, Obuszko 2013, PTOK 2013]:

- obciążenia genetyczne - w przypadku raka nerki odziedziczone lub rodzinne predyspozycje występują <4% przypadków [Luca 2008, Clague 2009]. Do czynników genetycznych zalicza się: zespół *von Hippel-Lindau*, dziedzicznego raka brodawkowatego nerki, stwardnienie guzowate, zespół *Birt-Hong-Dube*;
- czynniki nabyte:
 - palenie papierosów, które wymieniane jest jako jeden z głównych czynników ryzyka; ryzyko wystąpienia raka nerki u osób palących jest dwukrotnie wyższe niż u osób niepalących (NCI 2014);
 - otyłość z nadciśnieniem tętniczym, zwłaszcza w grupie kobiet;
 - narażenia zawodowe - ekspozycja na niektóre związki chemiczne, metale ciężkie, produkty przetwarzania ropy naftowej;
 - nabyta torbielowatość nerek w przypadku chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, wymagających leczenia dializami;
 - napromieniowanie miednicy;
 - płeć - rak nerki częściej jest rozpoznawany u mężczyzn niż u kobiet (1,5: 1) [NCI 2014, PTOK 2013, EAU 2016, EAU 2019].

2.3 Rozpoznawanie

W większości przypadków rak nerki przebiega bezobjawowo, co oznacza, że u chorego nie występują dolegliwości bezpośrednio wskazujące na jego obecność. Aktualnie ponad połowę przypadków RNK (40-60%) diagnozuje się na podstawie wyników badań obrazowych przeprowadzanych z innych przyczyn [Szczeklik 2019, PTOK 2013].

Poniżej wymieniono badania wykorzystywane w diagnozie raka nerkowokomórkowego [Szczeklik 2019, PTOK 2013, EAU 2016, EAU 2019, Hrab 2011]:

- badania przedmiotowe - mają ograniczone znaczenie w rozpoznawaniu raka nerki.
- badania laboratoryjne - do najczęściej wykonywanych badań laboratoryjnych należą:
 - stężenie kreatyniny w surowicy;
 - wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR);
 - stężenie hemoglobiny;
 - odczyn Biernackiego (OB);
 - aktywność fosfatazy zasadowej;
 - aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH);

- stężenie wapnia w surowicy krwi z uwzględnieniem poziomu albumin;
- badania obrazowe:
 - ultrasonografia (USG) - pozwala ocenić wielkość guza, obecność czopa nowotworowego w obrębie żyły nerkowej bądź żyły głównej, ruchomość guza i nerki w stosunku do struktur sąsiednich, obecność powiększonych węzłów chłonnych;
 - tomografia komputerowa (TK) jamy brzusznej i miednicy z użyciem środka cieniującego - stanowi podstawową metodę oceny stopnia zaawansowania guza nerki; pozwala określić: czynność nerek, wielkość guza, powiększenie węzłów chłonnych, obecność przerzutów do wątroby, jak również obecność nacieku nowotworowego w żyłę główną dolną lub żyłę nerkową;
 - rezonans magnetyczny (MR) - niniejsze badanie wykonuje się najczęściej w razie przeciwwskazań do podania jodowego środka cieniującego; MR ma szczególne znaczenie przy wykrywaniu przerzutów do nadnercza lub bezpośredniego naciekania nadnercza przez raka;
 - arteriografia nerkowa - dostarcza szczegółowych informacji na temat unaczynienia guza, co jest korzystne w przypadku planowania resekcji dużego guza lub embolizacji tętnicy nerkowej w celu zmniejszenia masy guza;
 - urografia klasyczna - obecnie jest stosowana rzadko, uwidacznia zniekształcenie układu kielichowo-miedniczkowego z guzowatymi cieniami w nerkach;
- badania obrazowe w rozsiały raku nerki:
 - rentgenografia (RTG) lub TK klatki piersiowej oraz TK mózgowia - powyższe badania służą do oceny zaawansowania choroby (poszukiwanie przerzutów);
 - scyntygrafia - jest wykonywana w przypadku podejrzenia przerzutów do kości;
- biopsja nerki - nie jest standardową procedurą stosowaną przy diagnozowaniu guzów nerek. Jest ona wykonywana w przypadku, gdy wyniki uzyskane z uprzednio wykonanych badań nie dały jednoznacznej diagnozy lub wykryto mały guz, który prawdopodobnie da się leczyć metodą aktywnego nadzoru, ablacją prądem o częstotliwości radiowej lub krioterapią [Sosnowski 2014].

W większości przypadków (60-70%) RNK zmiana jest ograniczona do nerki. Przerzuty regionalne (tj. przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych) oraz naciekanie narządów sąsiednich (np. nadnercza) występują u 10-15% pacjentów. Przerzuty odległe (najczęściej do płuc, kości, mózgu, wątroby i nadnerczy) dotyczą 20-25% przypadków [Szczeklik 2019].

2.3.1 Ocena stopnia złośliwości

Stopień złośliwości raka nerki ocenia się zgodnie z powszechnie przyjętą klasyfikacją według Fuhrmana (Tab. 2). Ocena stopnia złośliwości opiera się na badaniu podobieństwa jądra komórki nowotworowej do jądra zdrowej komórki nerki. Nowotwory nerki zazwyczaj ocenia się w skali od 1 do 4 [KCA 2010].

Raka nerki stopnia 1. cechuje jądro komórkowe bardzo podobne do jądra zdrowej komórki. Nowotwory stopnia 1. rosną zazwyczaj powoli i powoli rozprzestrzeniają się do innych części ciała oraz wiążą się z dobrym rokowaniem. Natomiast RNK stopnia 4. wygląda inaczej niż normalne komórki nerki oraz charakteryzuje się gorszymi prognozami. Im wyższy stopień w skali Fuhrmana, tym gorsze rokowania [KCA 2010].

Tab. 2. Skala Fuhrmana.

Stopień	Wielkość jąder komórkowych [μm]	Kształt jąder komórkowych	Chromatyna	Jąderko
1	<10	Okrągły	Gęsta	Bardzo małe
2	15	Nieregularny	Drobnoziarnista	Małe, niewidoczne przy 10-krotnym powiększeniu
3	20	Nieregularny	Gruboziarnista	Wyraźne, widoczne przy 10-krotnym powiększeniu
4	>20	Często wielopłatowy	Otwarta	Makrojąderko

Źródło: Zhou 2013

2.3.2 Ocena stopnia zaawansowania

Klasyfikacji zaawansowania klinicznego RNK dokonuje się według systemu TNM (PTOK 2013, EAU 2016), gdzie:

- T (*tumor* - guz) określa zasięg guza pierwotnego, jego wielkość i naciekanie sąsiednich struktur;
- N (*nodus* - węzeł) określa stan regionalnych węzłów chłonnych;
- M (*metastasis* - przerzut) określa obecność lub brak przerzutów odległych.

Najnowsza, 8. wersja klasyfikacji TNM została opublikowana w 2016 roku (Tab. 3, stopnie zaawansowania klinicznego, Tab. 4) [ESMO 2019; Brieley 2016].

Tab. 3. Klasyfikacja TNM w raku nerki.

Cecha	Charakterystyka
T	Guz pierwotny
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się guza pierwotnego
T1	Guz o największym wymiarze ≤ 7 cm, ograniczony do nerki
T1a	Guz o największym wymiarze ≤ 4 cm, ograniczony do nerki
T1b	Guz o największym wymiarze >4 cm i ≤ 7 cm, ograniczony do nerki
T2	Guz o największym wymiarze >7 cm, ograniczony do nerki
T2a	Guz o największym wymiarze >7 cm i ≤ 10 cm, ograniczony do nerki
T2b	Guz o największym wymiarze >10 cm, ograniczony do nerki

T3	Guz wrasta w duże naczynia żyłne lub nacieka tkanki okołonerkowe; nie ma nacieku nadnercza po stronie zajętej nerki i przekraczania powięzi Geroty
T3a	Guz z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły nerkowej lub jej dużych dopływów segmentalnych (zawierających w ścianie mięśniówkę) albo naciekający tkankę tłuszczową okołonerkową i/lub zatoki nerki, ale bez przekraczania powięzi Geroty
T3b	Nowotwór z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły głównej dolnej poniżej przepony
T3c	Nowotwór z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły głównej dolnej powyżej przepony lub naciekający jej ścianę
T4	Nowotwór naciekający poza powięź Geroty, w tym z zajęciem „przez ciągłość” nadnercza po stronie zajętej nerki
N	Regionalne węzły chłonne
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Przerzut w regionalnym węzle chłonnym
M	Przerzuty odległe
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych
M1	Obecny przerzut odległy

Źródło: ESMO 2019

Zdefiniowanie cech TNM umożliwia zakwalifikowanie danego nowotworu do konkretnego stopnia zaawansowania klinicznego, określanego liczbami rzymskimi od I (stadium początkowe) do IV (stadium zaawansowane) (Tab. 4).

Tab. 4. Stopnie zaawansowania klinicznego TNM w raku nerki.

Stopień	Cecha TNM
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T3, N0, M0
	T1-3, N1, M0
IV	T4, każde N, M0
	Każde T, każde N, M1

Źródło: ESMO 2019

2.3.3 Ocena ryzyka wg IMDC

Model ryzyka w przerzutowym raku nerki wg IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) służy do przewidywania przeżycia u pacjentów z przerzutowym rakiem nerki leczonych terapią ogólnoustrojową (znany również jako kryteria Henga).

Tab. 5. Kryteria oceny ryzyka wg IMDC.

Kryterium	Nie	Tak
< 1 rok od momentu diagnozy do rozpoczęcia leczenia systemowego	0	+1

Stan sprawności wg Karnofsky'ego <80%	0	+1
Hemoglobina < dolnego limitu normy zwykle ~120 g/l lub 12 g/dl	0	+1
Skorygowany wapń > górnego limitu normy zwykle ~8,5-10,2 mg/dl	0	+1
Neutrofile > górnego limitu normy zwykle ~2,0-7,0×10 ⁹ /l	0	+1
Płytki krwi > górnego limitu normy zwykle ~150 000-400 000 komórek/ μ L	0	+1

Tab. 6. Ocena ryzyka wg IMDC.

Kategoria	Łączny wynik
Korzystne ryzyko	0
Umiarkowane ryzyko	1-2
Niekorzystne ryzyko	3-6

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny

Rak nerkowokomórkowy w większości przypadków rozwija się bezobjawowo [Hrab 2011, Szczeklik 2019, PTOK 2013]. Klasyczna triada objawów (triada Virchowa):

- guz wyczuwalny palpacyjnie przez powłoki;
- krwiomocz;
- ból w okolicy lędźwiowej;

występuje bardzo rzadko (<5%), zwykle w stadium zaawansowanego raka [Szczeklik 2019, EAU 2016].

Do rozpoznania raka nerkowokomórkowego dochodzi często w trakcie poszukiwania przyczyny ogólnego osłabienia organizmu, nagłej utraty masy ciała, występowania stanów podgorączkowych, nocnych potów, uporczywego kaszlu, czy częstych infekcji dróg moczowych. Objawy raka nerki można podzielić na wynikające z miejscowego zaawansowania guza, obecności przerzutów oraz występowania zespołów paranowotworowych. Objawy kliniczne i symptomy towarzyszące przerzutom raka nerki zależą od miejsca ich występowania (Tab. 7).

Tab. 7. Objawy raka nerki.

Podmiotowe	Przedmiotowe
<ul style="list-style-type: none">• krwimocz - stwierdzany u 38-40% pacjentów, zwykle występuje okresowo i nie towarzyszy mu ból;• objawy ogólne - zmniejszenie masy ciała i osłabienie, okresowa gorączka z nocnymi potami;• bóle kostne, patologiczne złamania w przypadku przerzutów do kości;• kaszel, krwioplucie, duszności w przypadku przerzutów do płuc.	<ul style="list-style-type: none">• guz w jamie brzusznej;• powiększenie węzłów chłonnych szyjnych i nadobojczykowych, spowodowane przez przerzuty;• obrzęki kończyn dolnych i żylaki powrózka nasiennego wskutek zajęcia węzłów chłonnych zaotrzewnowych oraz (rzadziej) bezpośredniego naciekania naczyń żylnych;• nadciśnienie tętnicze (związane z wydzielaniem reniny przez komórki rakowe);• w zaawansowanym stadium: wyniszczenie.

Źródło: Szczeklik 2019, Hrab 2011

Przebieg naturalny i powikłania

Rak nerki najczęściej rozwija się w biegunie (przeważnie w górnym), w korze nerki. Rosnąc przyjmuje kulisty kształt i rozprężając miąższ nerki uwypukla jej powierzchnię. W zależności od położenia guza, nowotwór nacieka z czasem torebkę nerki, później miedniczkę, górny odcinek moczowodu, tkankę tłuszczową lub naczynia wnęki nerki. W części przypadków (4-15%) RNK może wytwarzać czop nowotworowy wrastający do światła żyły nerkowej lub częściej dolnej. Rak nerki rozprzestrzenia się drogą chłonną i krwionośną. Przerzuty krwiopochodne najczęściej rozwijają się w płucach i kościach, a także ośrodkowym układzie nerwowym i wątrobie [Makota 2010].

Rokowanie

W przypadku raka nerkowokomórkowego, wyróżnia się następujące czynniki rokownicze [PTOK 2013, Hrab 2011]:

- czynniki anatomiczne - są one uwzględnione w ocenie stopnia zaawansowania wg systemu TNM i stanowią obecnie najbardziej przydatny czynnik rokowniczy;
- czynniki histologiczne - stopień złośliwości wg Fuhrmana, podtyp raka, obecność struktur mięsakowatych, martwica nowotworu oraz naciekanie układu kanalików zbiorczych;
- czynniki kliniczne - stan ogólny chorego, obecność miejscowych objawów klinicznych, niedokrwistość i liczba płytek krwi. Do oceny stanu klinicznego pacjenta najczęściej wykorzystuje się skalę Karnofsky'ego lub skalę ECOG, służącą do oceny sprawności klinicznej pacjenta. Powyższe skale pozwalają określić stan ogólny oraz jakość życia pacjentów z chorobą nowotworową;
- czynniki molekularne - anhydraza węglanowa IX, śródbłonkowo-naczyniowy czynnik wzrostu (VEGF), czynnik aktywowany niedotlenieniem (HIF); jak dotąd, żaden z nich nie potwierdził swojej wartości jako wiarygodny czynnik rokowniczy, dlatego nie weszły one do codziennej praktyki klinicznej.

Ocena histologiczna usuniętego guza ma duże znaczenie przy określaniu rokowania [Szczeklik 2019]. Obecność przerzutów węzłowych i odległych świadczy o złym rokowaniu. Obecność dodatnich węzłów chłonnych prognozuje 30% 5-letnich przeżyć i 5% 10-letnich przeżyć oraz 3-4 razy podnosi ryzyko wystąpienia przerzutów odległych. Od 5% do 10% pacjentów z przerzutami odległymi przeżywa 5 lat oraz od 0% do 7% przeżywa 10 lat [Makota 2010].

Wybór optymalnej metody leczenia raka nerkowokomórkowego powinien być dokonany w oparciu o ocenę rokowania indywidualnego pacjenta. U chorych z wielonarządowymi przerzutami wykorzystuje się model prognostyczny zaproponowany pierwotnie przez badaczy z *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (tzw. klasyfikacja MSKCC wg Motzera, Tab. 8), który uwzględnia 5 czynników klinicznych (stan sprawności poniżej 80% w skali Karnofsky'ego, stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) powyżej 1,5 x górnej granicy normy, niedokrwistość, korygowane stężenie wapnia powyżej 10 mg/dl, czas od pierwotnego rozpoznania krótszy niż 12 miesięcy) [PTOK 2013].

Tab. 8. Kategorie rokownicze według MSKCC.

Kategoria rokownicza	Liczba czynników	Częstość występowania [%]	Mediana czasu do progresji [mies.]	Mediana czasu przeżycia [mies.]
Korzystna	0	18	8	30
Pośrednia	1-2	62	5	14
Niekorzystna	3-5	20	2,5	5

Źródło: PTOK 2013

W zależności od stadium zaawansowania choroby, odsetek 5-letnich przeżyć jest zróżnicowany i wynosi odpowiednio: dla stadium I - 95%, dla stadium II - 88%, dla stadium III - 59% oraz dla stadium IV - 20% [Cohen 2005].

W badaniu EUROCORE-5 odsetek przeżyć 5-letnich wśród chorych na raka nerki rozpoznanego w latach 1999-2007 wyniósł w Polsce 55%, a średnia w krajach europejskich miała wartość 60% [EUROCORE-5, Angelis 2013].

W USA odsetek przeżyć 5-letnich u chorych na RNK rozpoznanego w latach 2001-2002, w zależności od stopnia zaawansowania choroby wyniósł: I - 80,9%; II - 73,7%; III - 53,3%; IV - 8,2% [PTOK 2013].

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Epidemiologia

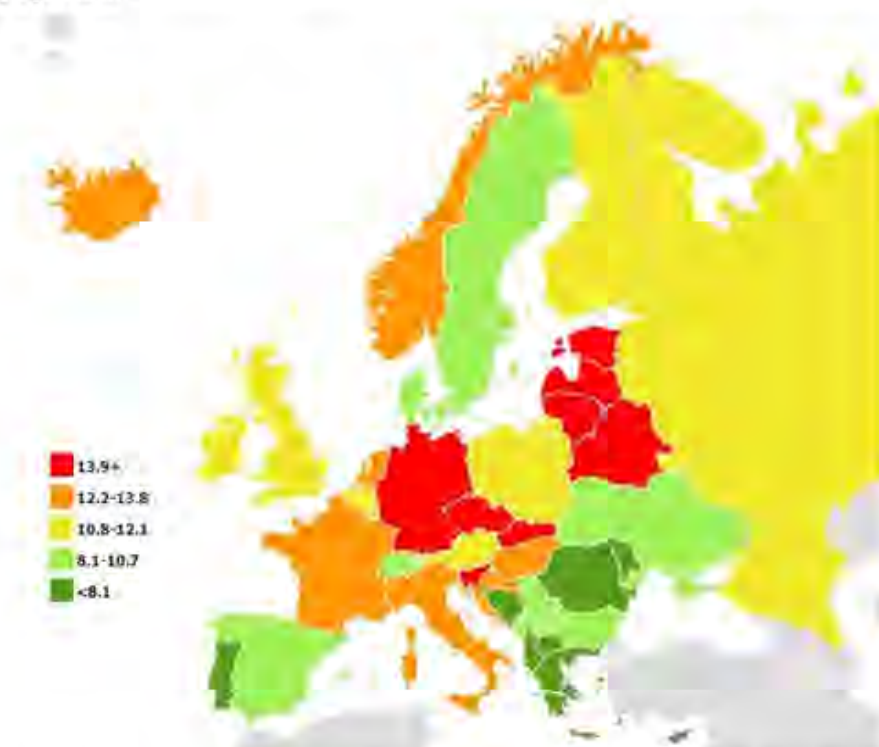
Rak nerki stanowi 2-3% nowotworów złośliwych i jest najczęstszym typem łitego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). Wśród chorych przeważają mężczyźni (1,5: 1), a szczyt zachorowań obserwuje się między 60. a 70. rokiem życia [PTOK 2013].

Według danych światowych, rak nerki zajmuje 12. pozycję wśród najbardziej rozpowszechnionych nowotworów złośliwych i jest 3. najczęściej diagnozowanym nowotworem układu moczowo-płciowego. W 2012 roku zdiagnozowano około 337 860 nowych

przypadków raka nerki [Globocan 2018, Ferlay 2012]. Częstość występowania raka nerki jest zróżnicowana w zależności od regionu geograficznego: najczęściej przypadków raka nerki odnotowuje się w Europie, Ameryce Północnej i Australii, natomiast najmniej w Indiach, Japonii, Afryce i Chinach [Ljungberg 2011].

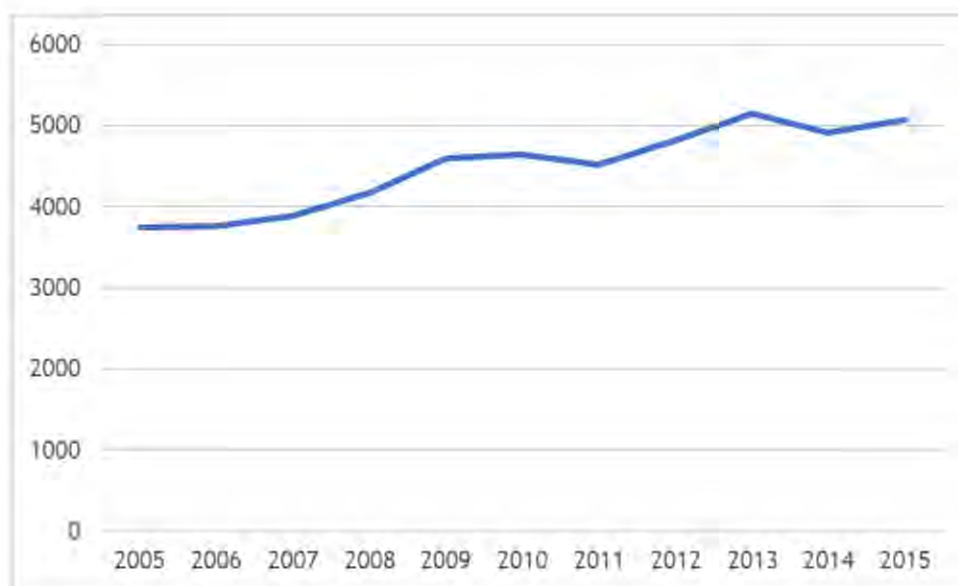
W 2012 roku w Europie odnotowano 115 252 nowych przypadków raka nerki [Globocan 2018, Ferlay 2012]. Standaryzowany współczynnik zachorowalności (wg wieku) w przypadku krajów europejskich wyniósł 12,3 dla mężczyzn i 5,9 dla kobiet na 100 000 osób. W przypadku krajów europejskich, najwyższe wskaźniki zachorowalności obserwuje się w Europie Wschodniej, najniższe w Portugalii [Cyran-Chlebicka 2013, Globocan 2018, Ferlay 2012] - patrz rysunek poniżej.

Rys. 1. Standaryzowany współczynnik zachorowalności (wg wieku) w krajach europejskich.



Nowotwory złośliwe nerek stanowią w Polsce 3,9% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn i 2,7% u kobiet [Szczeklik 2019]. Dane epidemiologiczne opracowane na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) wskazują na trend wzrostowy w liczbie zachorowań na raka nerki (Rys. 2). Z danych KRN wynika, że w Polsce w 2016 roku zdiagnozowano 5134 nowych przypadków raka nerki (ICD-10: C64 - nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej), w tym samym czasie odnotowano 2637 zgonów, przy czym w 1999 roku odnotowano 3520 przypadków zachorowań i 2096 zgonów (dane KRN). Obserwowany trend wzrostowy w zakresie zachorowalności na nowotwory złośliwe nerki w pewnym stopniu może być związany z rozwojem i rozpowszechnieniem nowych, dokładniejszych metod diagnostycznych [AWA aktytynib].

Rys. 2. Liczba zachorowań na raka nerki wg danych KRN w latach 1999-2015.



Z danych KRN oraz z danych raportu Globocan 2018 wynika, że zapadalność (wyrażona wartościami ASR [ang. *age-standardised rates*]) na nowotwory złośliwe nerki w Polsce (w grupie wiekowej 0-85+) szacuje się na 10,6-11,9/100 000 w populacji mężczyzn i 5,1-6,3/100 000 w populacji kobiet (Tab. 9) [KRN, Globocan 2018].

Tab. 9. Zapadalność na nowotwory złośliwe nerki w Polsce.

Rok	Grupa wiekowa	Zapadalność (ASR)	Liczba nowych chorych rocznie	Źródło
Populacja mężczyzn				
2018	wszystkie grupy wiekowe	11,9/100 000	3765	Globocan 2018
2016	wszystkie grupy wiekowe	10,6/100 000	3134	KRN
Populacja kobiet				
2018	wszystkie grupy wiekowe	6,3/100 000	2000	Globocan 2018
2016	wszystkie grupy wiekowe	5,1/100 000	1923	KRN
Ogółem				
2018	wszystkie grupy wiekowe	8,8/100 000	6327	Globocan 2018
2016	wszystkie grupy wiekowe	7,6/100 000	5134	KRN

Źródło: Globocan 2018, KRN

W 2018 roku chorobowość roczna raka nerki wynosiła 4637, 3-letnia wynosiła 11 460, natomiast 5-letnia wynosiła 16 671 (Tab. 10) [Globocan 2018].

Tab. 10. Chorobowość nowotworów złośliwych nerki w Polsce.

Chorobowość	Roczna	3-letnia	5-letnia
Mężczyźni	2 755	6 750	9 727
Kobiety	1 882	4 710	6 944
Ogółem	4 637	11 460	16 671

Źródło: Globocan 2018

Obciążenie chorobą

W celu pomiaru obciążenia rakiem nerki wykorzystano wskaźnik DALY (lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. *disability adjusted life-years*), który wyraża lata życia utracone wskutek przedwczesnego zgonu bądź uszczerbku na zdrowiu w wyniku doznanego urazu lub choroby. Jeden DALY oznacza utratę jednego roku w zdrowiu [WHO DALY].

DALY dla raka nerki określono na podstawie badania, którego celem było wyznaczenie globalnych obciążeń dla chorób nowotworowych [*Global burden of cancer in 2008*, Soerjomataram 2012].

W badaniu Soerjomataram 2012 przedstawiono wartość DALY dla raka nerki (kody ICD-10: C64-C66) z uwzględnieniem poszczególnych analizowanych regionów, w tym Europy Wschodniej. W przypadku mężczyzn, rak nerki przyczynił się do utraty 123 lat życia w zdrowiu, natomiast w przypadku kobiet do utraty 50 lat życia w zdrowiu (Tab. 11).

Tab. 11. Wartość wskaźnika DALY dla raka nerki.

Region	Wartość DALY/100 000 osób	
	Mężczyźni	Kobiety
Europa Wschodnia	123	50
Europa Północna	81	47
Europa Południowa	64	30
Europa Zachodnia	80	38

Źródło: Soerjomataram 2012

Na podstawie badania: *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010* [GBD Poland] wyznaczono, że w Polsce w 2010 roku z powodu przedwczesnej umieralności, rak nerki przyczynił się do utraty 54 000 lat życia (YLL, ang. *years of life lost*), przy czym w 1990 roku liczba utraconych lat życia (YLL) dla raka nerki wynosiła 37 000, zatem w zakresie YLL dla raka nerki odnotowano wzrost na przestrzeni 1990-2010 roku.

2.6 Aktualne postępowanie medyczne

Schemat leczenia raka nerki w dużej mierze zależy od wielkości guza oraz stopnia rozprzestrzenienia raka. Poniżej scharakteryzowano metody wykorzystywane w leczeniu raka nerki.

Chirurgia

Standardem terapii miejscowo zaawansowanego raka nerki jest resekcja chirurgiczna [Makota 2010]. Najczęściej wykonywanym zabiegiem w przypadku zlokalizowanego raka nerki jest nefrektomia radykalna, która obejmuje doszczętne usunięcie nerki z guzem, torebką tłuszczową, blaszkami powięzi nerkowej, nadnerczem oraz regionalnymi węzłami chłonnoymi [Szczeklik 2018]. Czasami, jako zabieg przygotowujący do nefrektomii albo zabieg paliatywny, przeprowadza się embolizację tętnicy nerkowej, której celem jest zmniejszenie masy guza, ustąpienie krwimoczu oraz ograniczenie krążenia obocznego. W przypadku, gdy doszczętne usunięcie tkanek nowotworowych jest niemożliwe, a duży guz lub masywne przerzuty są przyczyną powikłań ze strony innych narządów, można rozważyć paliatywną nefrektomię [Szczeklik 2019, PTOK 2013].

W grupie wybranych chorych (u pacjentów z niewielkim guzem [do 4 cm] znajdującym się w obrębie dolnego lub górnego bieguna nerki bądź obwodowo w środkowej części nerki) można wykonać operacje nerkooszczędzającą, która polega na usunięciu guza z marginesem zdrowych tkanek i pozostawieniu niezmięnionej części nerki.

Leczenie operacyjne raka nerkowokomórkowego z przerzutami może przynieść korzyści jedynie w przypadku technicznych możliwości usunięcia wszystkich zmian przerzutowych. W przypadku większości pacjentów leczenie chirurgiczne ma charakter paliatywny i powinno być skojarzone z uzupełniającym leczeniem systemowym [Ljungberg 2003].

Techniki małoinwazyjne

Techniki małoinwazyjne (przezskórna ablacja wiązką radiową, krioablacja, ablacja laserowa, ablacja zorganizowaną wiązką ultradźwiękową) w ograniczonych przypadkach stanowią alternatywę dla leczenia operacyjnego. Procedury te stosuje się przede wszystkim w przypadku chorych obciążonych dużym ryzykiem okołoperacyjnym [PTOK 2013, Hrab 2011].

Chemioterapia

W przypadku leczenia raka nerkowokomórkowego, klasyczna chemioterapia jest nieskuteczna u zdecydowanej większości pacjentów (wyjątek stanowi rak z kanałików zbiorczych lub RNK z różnicowaniem mięsakowatym, w przypadku których sugeruje się skojarzenie doksorubicyny i gemcytabiny) [Szczeklik 2019, PTOK 2013, Banumathy 2010].

Radioterapia

Rak nerki uważany jest za umiarkowanie promieniowrażliwy [DiBiase 1997, Wronski 1997]. Radioterapia uzupełniająca po zabiegu operacyjnym nie jest rutynowym postępowaniem terapeutycznym. Radioterapia przedoperacyjna może być stosowana w przypadkach guzów nieresekcyjnych [Pęczkowski 2007].

Leczenie systemowe

Leczenie systemowe można zastosować wyłącznie u chorych będących w dobrym stanie sprawności ogólnej bez współistniejących istotnych obciążeń internistycznych. Aktualnie często wykorzystuje się leki ukierunkowane molekularnie, a u wybranych chorych wartościowa jest także immunoterapia interferonem α [PTOK 2013].

Immunoterapia interferonem α powinna być stosowana jedynie u chorych z korzystnym rokowaniem, po nefrektomii i z przerzutami ograniczonymi do płuc. Przyczynia się ona do

	Leczenie 1. linii	Leczenie 2. linii	Leczenie 3. linii
Korzystny profil ryzyka wg IMDC	Sunitynib lub pazopanib	Kabozantynib lub niwolumab	Kabozantynib lub niwolumab
Umiarkowany-niekorzystny profil ryzyka wg IMDC	Ipilimumab/niwolumab	Kabozantynib lub terapia ukierunkowana przeciw VEGF	Kabozantynib lub alternatywna terapia ukierunkowana
	Kabozantynib, sunitynib, pazopanib	Terapia ukierunkowana przeciw VEGF lub niwolumab	Alternatywna terapia ukierunkowana lub niwolumab

 Obramowane kategorie oznaczają silną rekomendację

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi, pacjenci z jasnokomórkowym rakiem nerki, u których nastąpiła progresja po drugiej linii leczenia lekami ukierunkowanymi molekularnie przeciwko VEGF zaleca się stosowanie:

- kabozantynibu;
- niwolumabu.

Niektóre wytyczne, np. ESMO, w przypadku braku dostępności kabozantynibu/niwolumabu zalecają ewerolimus lub aksytynib, jednak dowody są niskiej jakości, a poziom rekomendacji umiarkowany.

Program lekowy dotyczący leczenia raka nerki (B.10) nie reguluje kwestii leczenia po niepowodzeniu co najmniej 2 linii leczenia lekami ukierunkowanymi molekularnie, co w praktyce oznacza formalną możliwość zastosowania wyłącznie najlepszego leczenia wspomagającego (BSC, ang. *best supportive care*) w tej populacji pacjentów.

W Polsce w chwili obecnej kabozantynib i niwolumab są dopuszczone do stosowania w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Choć dostęp zatem teoretycznie jest możliwy, w praktyce jest on jednak istotnie ograniczony (w porównaniu z dostępem, gdyby leki były objęte refundacją w ramach programu lekowego). W praktyce oznacza on indywidualną refundację, której przyznanie, na okres 3 miesięcy, zależy w dużej mierze od lekarza prowadzącego oraz dyrektora placówki prowadzącej leczenie. Co więcej, od złożenia wniosku o dostęp do leku w ramach RDTL do faktycznego rozpoczęcia terapii mija średnio około 5 miesięcy, co w przypadku chorób onkologicznych stanowi długi przedział czasowy.

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W toku przeprowadzania analizy zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne dotyczące leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (data ostatniego przeszukiwania: 24.03.2020):

- 1) Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2013 roku (PTOK 2013);
- 2) *European Association of Urology* (EAU) z 2016 roku i aktualizacja z 2019 roku (EAU 2016; EAU 2019);
- 3) *European Society For Medical Oncology* (ESMO) z 2019 roku (ESMO 2019);
- 4) *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2016 roku (NCCN 2020);
- 5) *Kidney Cancer Canada* z 2015 roku (KCC 2015);
- 6) *Alberta Health Services* (AHS) z 2013 roku (AHS 2017).

W trojgu zidentyfikowanych wytycznych *European Association of Urology*, *European Society For Medical Oncology* i *National Comprehensive Cancer Network* - wytyczne z 2019 i 2020 roku - odniesiono się do terapii kabozantynibem. W powyższych wytycznych zalecano stosowanie kabozantynibu w populacji pacjentów z zaawansowanym jasnokomórkowym RNK, u których nastąpiła progresja po pierwszej lub drugiej linii leczenia lekami ukierunkowanym molekularnie przeciwko VEGF. W wytycznych NCCN, EAU oraz ESMO podkreślono, że kabozantynib powinien być stosowany w pierwszej kolejności względem ewerolimusu oraz aksytynibu - jest to lek pierwszego wyboru w analizowanej grupie pacjentów na równi z niwolumabem - w zależności od tego, które leczenie było stosowane uprzednio. Brak informacji na temat stosowania kabozantynibu w pozostałych zidentyfikowanych dokumentach wynika najprawdopodobniej z faktu, że zostały one opublikowane przed 2016 rokiem (2013-2015), natomiast kabozantynib uzyskał europejską rejestrację we wnioskowanym wskazaniu w lipcu 2016 roku (EMA kabozantynib) oraz rejestrację FDA w kwietniu 2016 roku (FDA kabozantynib).

Podsumowując, w zidentyfikowanych wytycznych, w zakresie III oraz kolejnych linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, po niepowodzeniu leczenia VEGF zalecano następujące działania:

- po niepowodzeniu leczenia sunitynibem i/lub sorafenibem, ewerolimus znamienne wydłużył czas przeżycia wolnego od progresji w porównaniu z placebo, jednak nie odnotowano istotnego wpływu na czas przeżycia całkowitego;
- drugim lekiem o udowodnionej skuteczności u chorych leczonych uprzednio innymi inhibitorami kinaz tyrozynowych jest aksytynib;
- w wytycznych EAU, ESMO oraz NCCN, pacjentom z jasnokomórkowym RNK, u których nastąpiła progresja po pierwszej lub drugiej linii leczenia lekami ukierunkowanymi molekularnie przeciwko VEGF rekomendowano stosowanie kabozantynibu i niwolumabu. W zależności od dostępności danego schematu leczenia, kabozantynib i niwolumab rekomendowano jako opcje leczenia pierwszego wyboru.

Zalecenia postępowania terapeutycznego opisane w 6 zidentyfikowanych dokumentach podsumowano w tabeli poniżej.

Tab. 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2013 (Polska)	<p>II lub III linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • po niepowodzeniu immunoterapii: <ul style="list-style-type: none"> ○ obecnie w leczeniu chorych na zaawansowanego RNK po niepowodzeniu immunoterapii cytokinami wykorzystuje się sorafenib, pazopanib oraz aksytynib; • po niepowodzeniu terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych: <ul style="list-style-type: none"> ○ po niepowodzeniu leczenia sunitynibem i/lub sorafenibem, ewerolimus znamienne wydłużył czas przeżycia wolnego od progresji (zmniejszenie ryzyka względnego o 67%) w porównaniu z placebo, jednak nie odnotowano istotnego wpływu na czas przeżycia całkowitego; ○ drugim lekiem o udowodnionej skuteczności u chorych leczonych innymi inhibitorami kinaz tyrozynowych jest aksytynib; <p>sekwencyjne stosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych innych niż aksytynib (np. sorafenib po wcześniejszym leczeniu sunitynibem) nie jest elementem standardowej praktyki klinicznej.</p>
EAU 2016 aktualizacja: 2019 (Europa)	<p>II lub III linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kabozantynib zalecany jest pacjentom z jasnokomórkowym RNK, u których nastąpiła progresja po pierwszej lub drugiej linii leczenia lekami ukierunkowanymi molekularnie przeciwko VEGF - na podstawie przewagi PFS względem ewerolimusu (stopień zaleceń A); • niwolumab zalecany jest pacjentom z jasnokomórkowym RNK, u których nastąpiła progresja po pierwszej lub drugiej linii leczenia lekami ukierunkowanymi molekularnie przeciwko VEGF - na podstawie przewagi OS względem ewerolimusu (stopień zaleceń A); • aksytynib można stosować po niepowodzeniu leczenia cytokinami lub niepowodzeniu pierwszej linii leczenia VEGF, w przypadku gdy pozostałe leki stosowane w drugiej linii są niedostępne, bądź wiążą się z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych lub brakiem tolerancji leczenia (stopień zaleceń A); • ewerolimus można stosować w przypadku jasnokomórkowego RNK przy niepowodzeniu leczenia VEGF, w przypadku, gdy pozostałe leki stosowane w drugiej linii są niedostępne, bądź wiążą się z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych lub brakiem tolerancji leczenia (stopień zaleceń A). <p>W aktualizacji wytycznych z 2019 roku w III linii leczenia zalecane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku korzystnego profilu ryzyka wg IMDC - kabozantynib lub niwolumab (w zależności od tego, które leczenie było zastosowane w II linii; stopień zaleceń A); • w przypadku pośredniego-niekorzystnego profilu ryzyka wg IMDC: <ul style="list-style-type: none"> ○ kabozantynib lub alternatywna terapia celowana (w przypadku, gdy w I linii stosowany był ipilimumab/niwolumab, w zależności od tego, które leczenie było zastosowane w II linii; stopień zaleceń A); ○ alternatywna terapia celowana lub niwolumab (w przypadku, gdy w I linii stosowany był kabozantynib, sunitynib, pazopanib, w zależności od tego, które leczenie było zastosowane w II linii; stopień zaleceń A);

	<p><i>Stopnie zaleceń:</i></p> <p><i>A - rekomendacja w oparciu o badania kliniczne wysokiej jakości, w tym co najmniej jedno badanie z randomizacją</i></p> <p><i>B - rekomendacja oparta na poprawnie zaprojektowanych i przeprowadzonych badaniach bez randomizacji</i></p> <p><i>C - rekomendacja mimo braku bezpośrednich badań klinicznych wysokiej jakości</i></p>
<p>ESMO 2019 (Europa)</p>	<p>III linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku pacjentów po niepowodzeniu drugiej linii leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej zalecany jest niwolumab (kategoria I, stopień A; MCBS 5) albo kabozantynib (kategoria I, stopień A); w przypadku, gdy obie wymienione powyżej substancje nie są dostępne, jako terapia standardowa zalecany jest ewerolimus (kategoria V, stopień C); • w przypadku pacjentów leczonych wcześniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej i niwolumabem, jako kolejna opcja leczenia zalecany jest kabozantynib (kategoria IV, stopień B); w przypadku braku dostępności kabozantynibu, zalecany jest albo ewerolimus (kategoria V, stopień C), albo aksytynib (kategoria II, stopień B); • w przypadku pacjentów leczonych wcześniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej i kabozantynibem, jako kolejna opcja leczenia zalecany jest niwolumab (kategoria II, stopień B, MCBS 5); w przypadku braku dostępności niwolumabu, zalecany jest albo ewerolimus (kategoria V, stopień C), albo aksytynib (kategoria V, stopień C); • w przypadku pacjentów wcześniej leczonych niwolumabem + ipilimumabem w ramach I linii oraz inhibitorem TKI w ramach II linii zalecany jest kolejny inhibitor TKI (kategoria V, stopień C) lub ewerolimus (kategoria V, stopień C); • w przypadku pacjentów wcześniej leczonych terapią ukierunkowaną na VEGF i inhibitorem mTOR, aktywność wykazał sorafenib; można jednak zalecić niwolumab lub kabozantynib jako opcje. Wreszcie kolejny TKI lub ponowne zastosowanie tego samego TKI jest uważane za opcję. <p><i>Kategorie dowodów:</i></p> <p><i>I - dowody oparte na wynikach co najmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych homogenicznych badań klinicznych</i></p> <p><i>II - dowody oparte na wynikach randomizowanych badań klinicznych o małej liczbie chorych lub na wynikach dużych badań klinicznych, co do których istnieje podejrzenie złej metodologii lub na metaanalizie badań z heterogenicznymi grupami chorych</i></p> <p><i>III - prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV - retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V - badania bez grupy kontrolnej, studium przypadku, opinie ekspertów</i></p> <p><i>Poziom rekomendacji:</i></p> <p><i>A - silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, zdecydowanie uzasadniające postępowanie</i></p> <p><i>B - silne lub pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie</i></p> <p><i>C - wystarczające dowody na skuteczność lub korzyści, które nie przewyższają ryzyka lub wad, opcjonalne</i></p>

	<p><i>D - umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub potwierdzające negatywny wpływ, na ogół nie są zalecane</i></p> <p><i>E - silne dowody przeciwko skuteczności lub potwierdzające negatywny wpływ, nigdy niezalecane</i></p>
NCCN 2020 (Stany Zjednoczone)	<p>Kolejne linie leczenia (w przypadku nawrotu choroby lub nieoperacyjnego, jasnokomórkowego RNK w stadium IV):</p> <ul style="list-style-type: none"> • preferowane terapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ kabozantynib (kategoria 1); ○ niwolumab (kategoria 1); ○ ipilimumab + niwolumab; • inne rekomendowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> ○ aksytynib (kategoria 1); ○ lenwaynib + ewerolimus (kategoria 1); ○ aksytynib + pembrolizumab; ○ ewerolimus; ○ sunitynib; ○ pazopanib; ○ aksytynib + awelumab (kategoria 3); • użyteczne pod szczególnymi warunkami: <ul style="list-style-type: none"> ○ bewacyzumab lub lek biopodobny (kategoria 2B); ○ sorafenib (kategoria 2B); ○ wysokie dawki interkulin-2 w przypadku pacjentów w dobrym stanie oraz z normalnym funkcjonowaniem organów (kategoria 2B); ○ temsyrolimus (kategoria 2B). <p><i>Kategoria:</i></p> <p><i>1 - rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCC</i></p> <p><i>2A - rekomendacja na podstawie dowodu o niskiej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCC</i></p> <p><i>2B - rekomendacja na podstawie dowodów o niskiej jakości i brak konsensusu wśród członków NCC</i></p> <p><i>3 - rekomendacja na podstawie dowodu o jakiegokolwiek jakości, związana z dużymi rozbieżnościami opinii</i></p>
KCC 2015 (Kanada)	<p>III linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia celowana uprzednio niestosowana (poziom dowodów <1). <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <p><i>1a - przeglądy systematyczne i metaanalizy jednorodnych, randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych (RCT)</i></p> <p><i>1b - dobrej jakości RCT</i></p> <p><i>2a - przeglądy systematyczne i metaanalizy jednorodnych badań kohortowych lub przeglądy systematyczne i metaanalizy badań RCT heterogenicznych w niewielkim stopniu</i></p> <p><i>2b - dobrej jakości badania kohortowe, niskiej jakości RCT</i></p> <p><i>2c - efekty prac badawczych, badania ekologiczne</i></p> <p><i>3a - przeglądy systematyczne jednorodnych badań kliniczno-kontrolnych lub przeglądy systematyczne badań RCT bez wykonanych metaanaliz</i></p> <p><i>3b - dobrej jakości badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>4 - studium przypadku, słabej jakości badania kohortowe oraz badania kliniczno-kontrolne, przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych heterogenicznych w niewielkim stopniu</i></p>

	5 - opinie ekspertów bez jednoznacznej oceny krytycznej
AHS 2017 (Kanada)	<p>II i kolejna linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niwolumab <ul style="list-style-type: none"> ○ Standard opieki w przypadku przerzutowego lub zaawansowanego RCC leczonego wcześniejszą terapią antyangiogenną, na podstawie danych z fazy III wykazujących lepsze dane dotyczące całkowitego przeżycia w porównaniu z ewerolimusem. • Kabozantynib <ul style="list-style-type: none"> ○ W przypadku przerzutowego lub zaawansowanego RCC leczonego wcześniejszą terapią antyangiogenną, w oparciu o dane z fazy III wykazujące lepsze dane dotyczące całkowitego czasu przeżycia w porównaniu z ewerolimusem. W chwili pisania tego tekstu oczekuje na zatwierdzenie Health Canada. • Ewerolimus <ul style="list-style-type: none"> ○ Standard opieki jako kolejna terapia RCC z przerzutami po progresji do sunitynibu, sorafenibu lub obu w oparciu o dane z fazy III wykazujące lepsze przeżycie wolne od progresji niż najlepsza opieka podtrzymująca. • Aksytynib <ul style="list-style-type: none"> ○ Standard opieki jako leczenie drugiego rzutu w RCC z przerzutami, jak widać w badaniu klinicznym AXIS fazy III. • Sorafenib <ul style="list-style-type: none"> ○ Terapia drugiego rzutu po niewydolności cytokin oparta na wyższej aktywności w porównaniu z najlepszą opieką podtrzymującą w badaniu fazy III z randomizacją.

2.8 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, produkt leczniczy Cabometyx jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF). Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Cabometyx nie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym, ponieważ jest ograniczone przez kryteria włączenia do programu lekowego, które zawężają populację w porównaniu do wskazania z ChPL (szczegółowe kryteria przedstawiono w rozdziale Aneksie 1). W rozdziałach poniżej opisano szacowanie liczebności populacji, obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oraz populacji docelowej.

2.8.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, kabozantynib (Cabometyx[®]) jest wskazany w leczeniu:

- zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC):

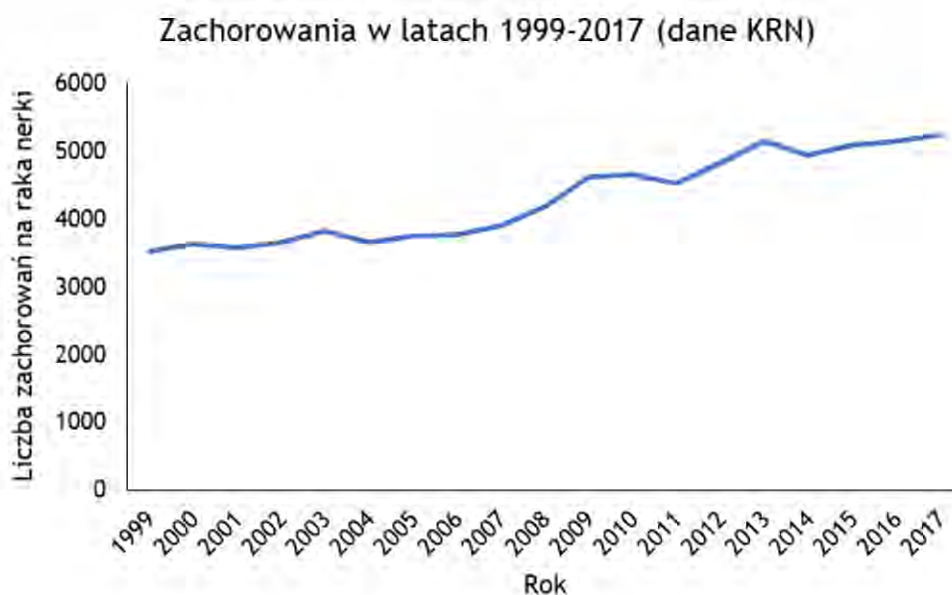
- u nieleczonych wcześniej dorosłych pacjentów z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka;
- u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF);
- raka wątrobowokomórkowego – produkt leczniczy Cabometyx® jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych uprzednio leczonych sorafenibem.

Nowotwory złośliwe nerki stanowią 3% zachorowań u kobiet oraz 4% zachorowań u mężczyzn. 80% zachorowań na raka nerki dotyczy osób powyżej 55. roku życia. Rak nerkowokomórkowy powoduje 3% zgonów u mężczyzn i 2% u kobiet. Zachorowalność na nowotwory złośliwe nerki u obu płci wynosi około 10 na 100 tys. mieszkańców. Roczny przyrost zachorowań oscyluje wokół 3% [KRN] – przyrost wyznaczony dla danych od 2006 roku, ponieważ od około tego roku można zaobserwować wzrost zachorowań na raka nerki (tj. żeby nie zaniżyć przyrostu zapadalności na raka nerkowokomórkowego, w obliczeniach nie uwzględniono danych za lata 1999-2005) – patrz Tab. 13. i Rys. 4. Surowy współczynnik zachorowań na świecie wynosi 5,3 na 100 000 osób [CANCERTODAY].

Tab. 13. Dane KRN dotyczące zachorowalności na raka nerki.

Rok	Liczba zachorowań
1999	3520
2000	3624
2001	3572
2002	3638
2003	3807
2004	3651
2005	3739
2006	3766
2007	3886
2008	4164
2009	4599
2010	4644
2011	4515
2012	4819
2013	5143
2014	4921
2015	5077
2016	5134
2017	5232

Rys. 4. Liczba zachorowań na raka nerki wg danych KRN.



Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów oszacowano w oparciu o dane NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.10 w przypadku raka nerki oraz w ramach programu lekowego B.5. w przypadku raka wątrobowokomórkowego. W analizie posłużono się danymi za IV kwartał 2019 r.

W przypadku wskazania dotyczącego leczenia raka wątrobowokomórkowego u dorosłych pacjentów uprzednio leczonych sorafenibem, liczebność oparto na liczbie pacjentów, u których zastosowano sorafenib w ramach programu lekowego B.5 (leczenie raka wątrobowokomórkowego) – dane ze sprawozdania NFZ za IV kwartał 2019 roku. W tabeli poniżej przedstawiono liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Tab. 14. Liczebność populacji obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF)	946	Sprawozdanie NFZ za IV kwartał 2019 r.

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
Nieleczeni wcześniej dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci z rakiem wątrobowokomórkowym uprzednio leczeni sorafenibem	307	Sprawozdanie NFZ za IV kwartał 2019 r.
RAZEM		[REDACTED]

2.8.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu kabozantynibu stosowanego w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) została wydana 21 lipca 2016 roku [EMA kabozantynib].

Natomiast w przypadku amerykańskiej Agencji ds. Leków - U.S. Food and Drug Administration (FDA), kabozantynib został zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu (pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, którzy otrzymali wcześniej terapię antyangiogenną) 25 kwietnia 2016 roku [FDA kabozantynib].

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące kabozantynibu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W tabeli poniżej podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Cabometyx].

Tab. 19. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Cabometyx®, tabletki powlekane 60 mg, 40 mg, 20 mg, 30 sztuk EAN (3582186003961 - 60 mg; 3582186003954 - 40 mg; 3582186003947 - 20 mg)
Kod ATC	ATC L01XE26
Substancja czynna	(S)-jabłczan kabozantynibu
Wnioskowane wskazanie	Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF)
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu Cabometyx® wynosi 60 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu, w którym pacjent nie będzie już odnosić korzyści klinicznych z leczenia lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.
Droga podania	Podawanie doustne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Kabozantynib jest małą cząsteczką, która hamuje liczne receptory kinaz tyrozynowych (RTK) związane ze wzrostem nowotworu i angiogenezą, patologiczną przebudową kości, opornością na leki i tworzeniem przerzutów nowotworu.

Źródło: ChPL Cabometyx

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 20. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 20. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Komisja Europejska: 21 lipca 2016 roku. Amerykańska Agencja ds. Leków (FDA): 25 kwietnia 2016 roku.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF).
Status leku sierocego	Nie.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego Cabometyx®. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Cabometyx® jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF).

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Zalecana dawka produktu Cabometyx® wynosi 60 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu, w którym pacjent nie będzie już odnosić korzyści klinicznych z leczenia lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.

Postępowanie w razie podejrzanego działania niepożądanego produktu może wymagać czasowego przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki produktu Cabometyx® (szczegółowe informacje odnośnie dostosowywania dawki przedstawiono w ChPL [ChPL Cabometyx]). Jeśli konieczne jest zmniejszenie dawki, zaleca się zmniejszyć ją do 40 mg na dobę, a następnie do 20 mg na dobę. Przerwanie podawania zalecane jest w przypadku toksyczności stopnia 3. lub wyższego wg kryteriów CTCAE lub też nietolerowanej toksyczności stopnia 2. Zmniejszenie dawki zalecane jest w przypadku zdarzeń, które w razie przedłużającego się utrzymywania, mogłyby stać się poważne lub nietolerowane.

W razie pominięcia dawki przez pacjenta, pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki, jeśli do czasu przyjęcia kolejnej pozostało mniej niż 12 godzin.

Jednocześnie stosowane produkty lecznicze

Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie produkty lecznicze, które są silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4; należy również unikać jednoczesnego, długotrwałego stosowania produktów leczniczych, które są silnymi induktorami izoenzymu CYP3A4. Należy rozważyć wybór alternatywnego, jednocześnie stosowanego produktu leczniczego, który ma minimalne działanie indukujące lub hamujące CYP3A4, bądź nie ma na niego żadnego wpływu.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaleca się określonej modyfikacji dawki w przypadku stosowania kabozantynibu u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat).

Rasa

Doświadczenie związane ze stosowaniem kabozantynibu u pacjentów rasy innej niż kaukaska jest ograniczone.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Należy zachować ostrożność, stosując kabozantynib u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Nie zaleca się stosowania kabozantynibu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, ponieważ nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tego leku w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Zalecana dawka kabozantynibu dla pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby wynosi 40 mg raz na dobę. Pacjenci powinni być obserwowani w kierunku zdarzeń niepożądanych i w razie potrzeby należy zmodyfikować dawkę lub czasowo wstrzymać podawanie produktu. Nie zaleca się stosowania kabozantynibu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, ponieważ nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tego leku w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniem czynności serca

Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat stosowania leku u pacjentów z zaburzeniem czynności serca. Nie ma konkretnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kabozantynibu u dzieci i młodzieży w wieku <18 lat. Dane nie są dostępne.

3.1.4 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwnowotworowy, inhibitor kinaz białkowych, kod ATC: L01XE26.

Kabozantynib jest małą cząsteczką, która hamuje liczne receptory kinaz tyrozynowych (RTK) związane ze wzrostem nowotworu i angiogenezą, patologiczną przebudową kości, opornością na leki i tworzeniem przerzutów nowotworu. Kabozantynib był badany w kierunku działania hamującego wobec szeregu kinaz i został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów MET (białka receptorowego czynnika wzrostu hepatocytów) oraz VEGF (czynnika wzrostu śródbłonna naczyń). Ponadto kabozantynib hamuje inne kinazy tyrozynowe, w tym receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, receptor czynnika komórek macierzystych (KIT), TRKB, fms-podobną kinazę tyrozynową 3 (FLT3) i TIE-2.

3.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.6 Przedawkowanie

Nie ma swoistego leczenia przedawkowania kabozantynibu, a prawdopodobne objawy przedawkowania nie zostały określone. W przypadku podejrzanego przedawkowania, należy wstrzymać podawanie kabozantynibu i zastosować leczenie podtrzymujące. Kliniczne

laboratoryjne parametry metabolizmu należy kontrolować co najmniej raz w tygodniu lub tak często, jak będzie to wskazane klinicznie, aby ocenić zachodzące zmiany. Działania niepożądane związane z przedawkowaniem należy leczyć objawowo.

3.1.7 Działania niepożądane

Najczęstsze poważne działania niepożądane związane z kabozantynibem to ból brzucha (3%), wysięk opłucnowy (3%), biegunka (2%) i nudności (2%). Najczęstsze działania niepożądane dowolnego stopnia (występujące u co najmniej 25% pacjentów) obejmowały biegunkę (74%), zmęczenie (56%), nudności (50%), zmniejszenie łaknienia (46%), erytrodyzestezę dłoniowo-podeszwową (42%), nadciśnienie tętnicze (37%), wymioty (32%), zmniejszenie masy ciała (31%) i zaparcia (25%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione poniżej są uporządkowane zgodnie z przyjętą w MedDRA klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Podane częstości obejmują wszystkie stopnie działań niepożądanych i zdefiniowane są następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). Działania niepożądane w obrębie każdej grupy częstości występowania wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 21. Działania niepożądane zgłaszane w związku z kabozantynibem.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	ropień	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość, limfopenia, neutropenia, małopłytkowość	-	-
Zaburzenia endokrynologiczne	niedoczynność tarczycy	-	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	odwodnienie, zmniejszenie łaknienia, hiperglikemia, hipoglikemia, hipofosfatemia, hipoalbuminemia, hipomagnezemia, hiponatremia, hipokaliemia, hiperkaliemia, hipokalcemia, hiperbilirubinemia	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	obwodowa neuropatia czuciowa, zaburzenie smaku, ból głowy, zawroty głowy	-	Drgawki

Zaburzenia ucha i błędnika	-	szumy uszne	-
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze	zatorowość płucna	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	dysfonia, duszność, kaszel	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, ból brzucha, niestrawność, ból w jamie ustnej, suchość błon śluzowych jamy ustnej	zapalenie trzustki, ból nadbrzusza, refluks żołądkowo-przełykowy, guzki krwawnicze	przetoka odbytu
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	-	cholestatyczne zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypka, wysypka grudkowo-plamista, suchość skóry, łysienie, zmiana koloru włosów	świąd	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból kończyn, skurcze mięśni, bóle stawów	-	martwica kości szczęki
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	białkomocz	-	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, astenia	obrzęk obwodowy	-

Badania diagnostyczne	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności ALAT, AspAT i ALP w surowicy, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia triglicerydów, zmniejszenie liczby białych krwinek, zwiększenie aktywności GGT, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie aktywności lipazy	-	-
Urazy, zatrucia oraz powikłania po zabiegach	-	powikłania gojenia ran	-

3.1.8 Kompetencje personelu

Produkt Cabometyx® jest przeznaczony do podawania doustnego. Tabletki należy połykać w całości, nie dzieląc ich ani nie rozkruszając. Należy pouczyć pacjentów, aby nie jedli niczego co najmniej przez 2 godziny przed przyjęciem i przez 1 godzinę po przyjęciu produktu Cabometyx®.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie (od maja 2018 r.) kabozantynib (Cabometyx®) jest refundowany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF). Jest on uwzględniony w ramach programu lekowego B.10 LECZENIE RAKA NERKI (ICD-10 C 64).

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla kabozantynibu



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

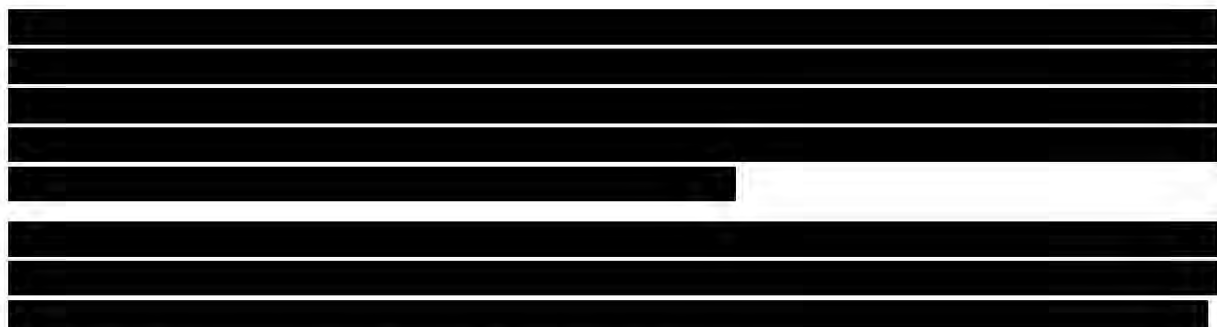
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla kabozantynibu

[REDACTED]



3.5 Rekomendacje refundacyjne

3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) odnaleziono cztery rekomendacje, które dotyczyły zastosowania kabozantynibu w 3. linii leczenia (po sunitynibie i niwolumabie) dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Zidentyfikowano również rekomendacje dotyczące 2. i 1. linii leczenia.

W Tab. 23 zestawiono wcześniejsze stanowiska Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące zastosowania kabozantynibu w leczeniu raka nerki bez względu na szczegółowe wskazanie, tj. charakterystykę populacji i linię leczenia. Data ostatniego przeszukiwania: 24.03.2020.

Tab. 23. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii kabozantynibem.

Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Opinia Rady Przejrzystości nr 365/2019 Opinia Prezesa nr 97/2019	III linia leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (po sunitynibie i niwolumabie)	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Cabometyx (kabozantynib), tabletki 40 mg/60 mg, we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) - III linia leczenia.	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Cabometyx (kabozantynib), tabletki à 20 mg, we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) - III linia leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej(RDTL). Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w III linii terapii raka nerki, po niepowodzeniu leczenia sunitynibem i niwolumabem, należałoby w pierwszej kolejności zastosować kabozantynib, a w dalszej kolejności aksytynib lub ewerolimus. Biorąc pod uwagę wnioskowaną linię leczenia i jej implikacje, stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania KAB u pacjentów z ocenianym wskazaniem można ocenić jako pozytywny, a finansowanie terapii w trybie RDTL za zasadne. Należy jednak podkreślić, iż ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących kabozantynib z aksytynibem, zalecanym przez wytyczne do zastosowania w ocenianym wskazaniu.
Opinia Rady Przejrzystości nr 366/2019 Opinia Prezesa nr 99/2019			
Opinia Rady Przejrzystości nr 365/2019 Opinia Prezesa nr 98/2019			
Opinia Rady Przejrzystości nr 363/2019 Opinia Prezesa nr 96/2019			

<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 94/2019 z dnia 31 października 2019 r. Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 92/2019 z dnia 14 października 2019 r.</p>	<p>Leczenie raka nerki (I linia leczenia)</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Cabometyx (kabozantynib) w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”. Nie udokumentowano zysku w zakresie przeżyć całkowitych w badaniu porównującym kabozantynib z sunitynibem w I linii leczenia systemowego chorych na zaawansowanego raka nerki. Lek finansowany jest obecnie w II linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerki. Wprowadzenie go do I linii leczenia wiązałoby się ze znacznymi obciążeniami finansowymi dla płatnika publicznego.</p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoeconomicznych oraz wytyczne kliniczne stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest niezasadne.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2017, 56/2017 i 57/2017 z dnia 29 maja 2017 r. Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 33/2017 z dnia 6 czerwca 2017 r.</p>	<p>Leczenie raka nerki (II linia leczenia)</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cabometyx (kabozantynib) w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka zapewniającego efektywność kosztową stosowania leku w Polsce. Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Rada zwraca uwagę że w zapisach projektu programu lekowego brak jest jednoznacznego odniesienia się do skali MSKCC, co może skutkować niejednorodną kwalifikacją pacjentów do programu: tę część opisu programu należy uściślić. Jednocześnie, kryteria włączenia powinny być zawężone do chorych po nefrektomii lub z udokumentowanym brakiem możliwości wykonania nefrektomii.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją pod warunkiem znacznego obniżenia kosztów terapii. Wyniki analizy klinicznej wskazują na obiecujące efekty w leczeniu raka nerki z wykorzystaniem kabozantynibu.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariantcie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka.</p> <p>Osiągnięte wartości ICUR znacznie przekraczają ustalony próg efektywności.</p>

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla kabozantynibu. Poszukiwano w szczególności rekomendacji dotyczących zastosowania kabozantynibu w 3. linii leczenia, ale w przypadku ich braku, brano również pod uwagę rekomendacje dotyczące pacjentów uprzednio leczonych, bez wyróżniania linii leczenia. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 24.03.2020):

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmsg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <http://www.nihr.ac.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au/> oraz <http://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz/>
- Kanada - <https://www.cadth.ca/>

Na wymienionych powyżej stronach agencji nie odnaleziono żadnych rekomendacji odnoszących się do kabozantynibu (Cabometyx®) stosowanego w 3. linii w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i korzystnym rokowaniem według skali IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) w 1. linii leczenia oraz niwolumabem w 2. linii leczenia, tj. 3. linia leczenia. Zidentyfikowano natomiast rekomendacje dotyczące stosowania kabozantynibu u pacjentów po wcześniejszym leczeniu ukierunkowanym na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), bez określania linii leczenia.

Łącznie zidentyfikowano 6 rekomendacji refundacyjnych, z czego 3 mają charakter pozytywny, 2 - pozytywny warunkowy (w jednym przypadku warunkiem jest poprawa efektywności kosztowej, natomiast w drugim zapewnienie deklarowanej zniżki), natomiast jedna z rekomendacji ma charakter negatywny warunkowy (refundacja nie jest zalecana, o ile nie zostanie poprawiona efektywność kosztowa). W żadnym przypadku nie podważano efektywności klinicznej kabozantynibu stosowanego w populacji pacjentów uprzednio leczonych, a jedyne ewentualne zastrzeżenia dotyczyły zbyt wysokiej ceny.

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 24.

Tab. 24. Rekomendacje refundacyjne dla kabozantynibu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2017	Pacjenci z uprzednio leczonym zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.	Rekomendacja pozytywna warunkowa. Kabozantynib jest zalecany, w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jako opcja leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych po terapii ukierunkowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF), tylko jeśli firma zapewnia kabozantynib ze zniżką uzgodnioną w schemacie dostępu dla pacjentów.
SMC 2017	Leczenie zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) u dorosłych po wcześniejszym leczeniu ukierunkowanym na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF)	Rekomendacja pozytywna. Kabozantynib, w porównaniu z ssaczym celem rapamycyny (mTOR), znacząco zwiększył przeżycie wolne od progresji u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym RCC, którzy otrzymali co najmniej jeden poprzedni schemat składający się z inhibitora kinazy tyrozynowej receptora VEGF.
AWSMG 2016	Leczenie zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) u dorosłych po wcześniejszym leczeniu ukierunkowanym na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF)	Odniesienie do analizy NICE (ze względu na brak analizy NICE w tamtym okresie, ocena AWSMG również nie była możliwa).
NCPE 2017	leczenie zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) u dorosłych po wcześniejszym leczeniu ukierunkowanym na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF)	Rekomendacja negatywna warunkowa. NCPE zaleca, aby kabozantynib (Cabometyx®) w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego jasnokomórkowego RCC nie kwalifikował się do refundacji, chyba że można poprawić efektywność kosztową w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia.
HAS 2017	Leczenie zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) u dorosłych po wcześniejszym leczeniu ukierunkowanym na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF)	Pozytywna rekomendacja. Rzeczywista korzyść kliniczna preparatu Cabometyx jest istotna tylko w leczeniu zaawansowanego jasnokomórkowego raka nerki, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia przeciw VEGF. Lek zapewnia umiarkowaną kliniczną wartość dodaną (CAV III) w stosunku do ewerolimusu, analogicznie do preparatu Opdivo. Zaleca się włączenie do wykazu produktów refundowanych.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
G-BA/IQWIG 2017	Leczenie zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) u dorosłych po wcześniejszym leczeniu ukierunkowanym na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF)	Pozytywna rekomendacja.
CADTH 2019	Leczenie zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) u dorosłych po wcześniejszym leczeniu ukierunkowanym na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF)	Rekomendacja pozytywna warunkowa. Cabometyx jest rekomendowany do objęcia refundacją pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej.

4 Technologie opcjonalne

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2012].

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.” [AOTMiT 2016]

Mając na uwadze powyższe, w poniżej przedstawiono i uzasadniono wybór technologii opcjonalnych, które w praktyce medycznej prawdopodobnie zostaną zastąpione przez ocenianą technologię.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 25.

Tab. 25. Zestawienie wybranych komparatorów.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
Najlepsze leczenie wspomagające	<ul style="list-style-type: none">jest to jedyne dostępne leczenie dla pacjentów, którzy w ramach drugiej linii otrzymali już niwolumab, lub u których ścieżka wcześniejszego leczenia nie zezwala na zastosowanie niwolumabu.

4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Zgodnie z §4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: *Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną.*

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz

wyrobów medycznych na 1 stycznia 2020 r. [Obwieszczenie MZ], obecnie w Polsce, pacjenci z zaawansowanym rakiem nerki leczeni są w ramach programu lekowego: B.10. Leczenie raka nerki (ICD-10 C64) (B.10. program lekowy). W ramach powyższego programu:

- w I linii leczenia stosowany jest:
 - sunitynib;
 - pazopanib;
 - temsyrolimus;
- w II linii leczenia:
 - po niepowodzeniu terapii cytokinami:
 - sorafenib;
 - pazopanib;
 - aksytynib;
 - po niepowodzeniu terapii lekami ukierunkowanymi molekularnie przeciwko VEGF:
 - ewerolimus (po niepowodzeniu leczenia sunitynibem, sorafenibem lub pazopanibem);
 - aksytynib (po niepowodzeniu leczenia sunitynibem lub pazopanibem);
 - kabozantynib (po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) stosowanej jako jedyne leczenie albo jako leczenie poprzedzone wcześniejszą immunoterapią cytokiną);
 - niwolumab (po niepowodzeniu leczenia sunitynibem, sorafenibem lub pazopanibem).

Program lekowy nie uwzględnia żadnego aktywnego leczenia w przypadku trzeciej i kolejnej linii leczenia, w związku z czym, jako obecną praktykę w przypadku takich pacjentów należy uznać najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*, BSC).

4.3 Charakterystyka komparatora (BSC)

Zgodnie z danymi zawartymi w wytycznych NCCN, najlepsze leczenie wspomagające może obejmować:

- paliatywną radioterapię;
- bisfosfoniany;
- inhibitory ligandu RANK w przypadku przerzutów do kości.

Z badania ankietowego wynika, że w ramach leczenia podtrzymującego (BSC), podejmowane są następujące kroki terapeutyczne:

- ambulatoryjna opieka specjalistyczna;
- hospitalizacje:
 - onkologia, choroby wewnętrzne, chirurgia, urologia;
 - ortopedia;
- hospicjum domowe oraz hospicjum stacjonarne;
- radioterapia paliatywna;
- farmakoterapia:
 - antybiotykoterapia;
 - analgetyki;
- przetoczenie koncentratu/krwinek czerwonych.

Podsumowując, wyróżnione kategorie i podkategorie wchodzące w skład najlepszego leczenia podtrzymującego zestawiono w poniższej tabeli.

Tab. 26. Składowe BSC.

Kategoria	Rodzaj
Ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Onkolog, kardiolog, diabetolog
Hospitalizacje	Onkologia, choroby wewnętrzne, chirurgia, urologia
	Ortopedia
Hospicjum	Hospicjum stacjonarne + hospicjum domowe
Radioterapia paliatywna	-
Farmakoterapia	Antybiotykoterapia - cyprofloksacyna
	Analgetyki - morfina, fentanyl
Przetoczenie koncentratu/krwinek czerwonych	Koncentrat Krwinek czerwonych

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodnie z wytycznymi EMA [EMA 2017] dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby/przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS).

W wyjątkowych przypadkach pierwszorzędowymi punktami końcowymi mogą być: czas do progresji choroby (ang. *time to progression*, TTP) lub czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*, TTF), kontrola objawów, czas do progresji objawowej (ang. *time to symptomatic tumour progression*, TTSP). Niezależnie od wyboru pierwszorzędowego punktu końcowego (OS lub PFS), powinny być raportowane: odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR; tj. odsetek chorych, u których obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź) i odsetek stabilizacji nowotworu (np. w 3. i 6. m-cu). Jako dodatkowe punkty końcowe w przypadku paliatywnego leczenia, przydatna jest ocena jakości życia zależnej od zdrowia lub samooceny wyników leczenia przez pacjenta.

Zgodnie z załącznikiem do wspomnianych wytycznych EMA, dotyczących konkretnych nowotworów, w badaniach wstępnych obiektywna odpowiedź na leczenie może być akceptowalnym punktem końcowym we wczesnej ocenie leku, pomimo że mała częstość odpowiedzi na leczenie może powodować niedoszacowanie rzeczywistych korzyści klinicznych wynikających ze stosowania danego leku. W związku z tym, inne punkty końcowe pokazujące korzyści kliniczne oraz kontrolę paliatywną (kontrola bólu, utrata masy ciała, stan sprawności) powinny zostać uwzględnione w badaniu. Prognostyczne i predykcyjne markery molekularne i mechanizmy oporności powinny być aktywnie badane. W przypadku badań podtrzymujących w porównaniu do placebo/BSC, rekomendowanym punktem końcowym jest OS.

Zgodnie z wytycznymi FDA z 2018 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapiach biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą [FDA 2018]:

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS; konieczna randomizacja, niekonieczne zaślepienia badania);
- wyniki końcowe dotyczące objawów (samoocena wyników leczenia przez pacjenta, ang. *patient-reported outcomes*, PROs; badania randomizowane zaślepienie),
- przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie);
- odsetek odpowiedzi obiektywnych (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- odpowiedź całkowita (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- przeżycie wolne od progresji choroby (w tym od zgonu, ang. *progression-free survival*, PFS) lub czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie).^{*}

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*);
- przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*);
- odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate*);
- jakość życia.

W zakresie bezpieczeństwa i tolerancji oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych 1.-4. stopnia nasilenia.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

^{*} Preferowane PFS; TTP akceptowane w przypadku, gdy większość zgonów jest niezwiązana z rakiem.

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączano poprawnie zaprojektowane, randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (badania RCT, ang. *randomized controlled trial*) oraz opracowania wtórne, spełniające kryteria przeglądów systematycznych, a także publikacje z zakresu efektywności praktycznej.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania kabozantynibu (Cabometyx®) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i korzystnym rokowaniem według skali IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) w 1. linii leczenia oraz niwolumabem w 2. linii leczenia, w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. population, intervention, comparison, outcome, study) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 27. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i korzystnym rokowaniem według skali IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) w 1. linii leczenia oraz niwolumabem w 2. linii leczenia.
Interwencja (I)	Kabozantynib (Cabometyx®).
Komparator (C)	Najlepsze leczenie wspomagające.
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność leczenia: <ul style="list-style-type: none">• przeżycie całkowite;• przeżycie bez progresji choroby;• odpowiedź na leczenie;• jakość życia. Bezpieczeństwo leczenia: <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	Badania RCT.

Aneks 1. Program lekowy

[Redacted text]

[Redacted header text]		
[Redacted header text]	[Redacted header text]	[Redacted header text]
[Redacted content]	[Redacted content]	[Redacted content]

<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>
-------------------	--	-------------------

<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
---	-------------------	---

<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>
-------------------	--	-------------------

Spis rysunków

Rys. 1. Standaryzowany współczynnik zachorowalności (wg wieku) w krajach europejskich.	16
Rys. 2. Liczba zachorowań na raka nerki wg danych KRN w latach 1999-2015.	17
Rys. 3. Schemat leczenia zaawansowanego jasnokomórkowego raka nerki.	20
Rys. 4. Liczba zachorowań na raka nerki wg danych KRN.	28

Spis tabel

Tab. 1. Charakterystyka typów histologicznych raka nerkowokomórkowego.....	8
Tab. 2. Skala Fuhrmana.	11
Tab. 3. Klasyfikacja TNM w raku nerki.....	11
Tab. 4. Stopnie zaawansowania klinicznego TNM w raku nerki.	12
Tab. 5. Kryteria oceny ryzyka wg IMDC.	12
Tab. 6. Ocena ryzyka wg IMDC.	13
Tab. 7. Objawy raka nerki.	14
Tab. 8. Kategorie rokownicze według MSKCC.	15
Tab. 9. Zapadalność na nowotwory złośliwe nerki w Polsce.....	17
Tab. 10. Chorobowość nowotworów złośliwych nerki w Polsce.....	18
Tab. 11. Wartość wskaźnika DALY dla raka nerki.....	18
Tab. 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.....	23
Tab. 13. Dane KRN dotyczące zachorowalności na raka nerki.	27
Tab. 14. Liczebność populacji obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.	28
Tab. 15. Liczba pacjentów kwalifikujących się do 3. linii leczenia raka nerkowokomórkowego.....	30
Tab. 16. Odsetek pacjentów z korzystnym rokowaniem.....	31
Tab. 17. Liczba pacjentów kwalifikujących się do 3 linii leczenia.....	31
Tab. 18. Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku.	32
Tab. 19. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	33
Tab. 20. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	34
Tab. 21. Działania niepożądane zgłaszane w związku z kabozantynibem.....	36
Tab. 22. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.	39
Tab. 23. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii kabozantynibem.	41
Tab. 24. Rekomendacje refundacyjne dla kabozantynibu.	44
Tab. 25. Zestawienie wybranych komparatorów.	46
Tab. 26. Składowe BSC.	48
Tab. 27. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	52

Bibliografia

- AEK Cabometyx** Cabometyx® (kabozantynib) w leczeniu 3. linii zaawansowanego raka nerki. Analiza efektywności klinicznej. Warszawa 2020.
- Afinitor AOTMiT** Rekomendacja Prezesa w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus)” (rozumianego jako wchodzącego w skład programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej). Dostęp online: <http://wwwold.aotm.gov.pl/index.php?id=44>, dostęp: 2020.03.24.
- AHS 2013** Alberta Health Service. Renal Cell Carcinoma. Clinical Practice Guideline Gu-003 version 7. Effective Date: June 2017. Dostęp online: <http://www.albertahealthservices.ca/info/cancerguidelines.aspx>, dostęp: 2020.03.24.
- Angelis 2013** De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, Trama A, Visser O, Brenner H, Ardanaz E, Bielska-Lasota M, Engholm G, Nennecke A, Siesling S, Berrino F, Capocaccia R; EUROCORE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCORE-5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014 Jan;15(1):23-34.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- AWA aksytynib** Agencja Oceny Technologii Medycznych - Analiza Weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Intyla (aksytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki aksytynibem (ICD-10 C64)”. 29.05.2013. Dostęp online: <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-2013/196-zlc-041-2013>, dostęp: 2020.03.24.
- AWA Kabozantynib 1 linia** Wniosek o objęcie refundacją leku Cabometyx (kabozantynib) w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64). Analiza weryfikacyjna. Warszawa 2019. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6214-172-2019-zlc>, dostęp online: 2020.03.06.
- AWA Opdivo** Agencja Oceny Technologii Medycznych - Analiza Weryfikacyjna. Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)”. Dostęp online: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4740-186-2016-zlc>, dostęp: 2020.03.24.
- B.10. program lekowy** Program lekowy. Leczenie raka nerki (ICD-10 C64). Dostęp online: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywcznych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2020-r>, dostęp: 2020.03.24.
- B.59. program lekowy** Program lekowy. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych. Dostęp online: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywcznych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2020-r>, dostęp: 2020.03.24.
- Banumathy 2010** Banumathy G, Cairns P. Signaling pathways in renal cell carcinoma. *Cancer Biol Ther.* 2010 Oct 1;10(7):658-64.
- BIL** Dostęp online: www.bil.aptek.pl, dostęp: 2020.03.24.
- Brierley 2016** Brierley JD, Gospodarowicz MK and Wittekind C (eds). IUCN TNM Classification of Malignant Tumours, 8th edition. Oxford: John Wiley & Sons, Inc. 2016; 114-115.

Cabometyx RDTL	http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6410-264-2019-zlc , http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6408-263-2019-zlc , http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6406-262-2019-zlc , http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6367-243-2019-zlc , dostęp online: 2020.03.06.
CANCERTODAY	https://gco.iarc.fr/today/home , dostęp online: 2020.03.05.
ChPL Afinitor	Charakterystyka Produktu Leczniczego Afinitor®, dostęp online: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001038/human_med_000633.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 , dostęp: 2020.03.24.
ChPL Cabometyx	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cabometyx®, dostęp online: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004163/human_med_002018.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 , dostęp online: 2020.03.24.
ChPL Inlyta	Charakterystyka Produktu Leczniczego Inlyta®, dostęp online: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002406/human_med_001573.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 , dostęp: 2020.03.24.
ChPL Opdivo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo®, dostęp online: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003985/human_med_001876.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 , dostęp: 2020.03.24.
Ciamporcero 2015	Ciamporcero E, Miles KM, Adelaiye R, Ramakrishnan S, Shen L, Ku S, Pizzimenti S, Sennino B, Barrera G, Pili R. Combination strategy targeting VEGF and HGF/c-met in human renal cell carcinoma models. <i>Mol Cancer Ther.</i> 2015 Jan;14(1):101-10.
Clague 2009	Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, Wood CG, Wu X. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i> 2009 Mar;18(3):801-7.
Cohen 2005	Cohen HT, McGovern F. Renal-cell carcinoma. <i>N Engl J Med.</i> 2005 Dec 8;353(23):2477-90.
Cometriq AOTMiT	Cometriq, kabozantynib, kapsułki twarde, 20 mg 80 mg, 112 kapsułek (140 mg/dobę), EAN 5909991185732 w ramach programu lekowego "Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73). Dostęp online: http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4010-053-2015-zlc , dostęp: 2020.01.21.
Cyran- Chlebicka 2013	Cyran-Chlebicka A. Rak nerkowokomórkowy - epidemiologia, etiologia, patogeneza. <i>Przegląd urologiczny</i> 2013/3 (79).
dane KRN	Dostęp online: http://onkologia.org.pl/raporty/ , dostęp online: 2020.03.24.
DiBiase 1997	DiBiase SJ, Valicenti RK, Schultz D, et al. Palliative irradiation for focally symptomatic metastatic renal cell carcinoma: support for dose escalation based on a biological model. <i>J Urol</i> 1997; 158 (3Pt 1): 746-9.
EAU 2016	Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, Canfield S, Giles RH, Hora M, Kuczyk MA, Lam T, Merseburger AS, Powles T, Staehler M, Volpe A, Guidelines Associates: Dabestani S, Fernández-Pello Montes S, Hofmann F, Marconi L, Tahbaz R. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology 2016.
EAU 2019	Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bensalah K, Dabestani S, Fernández-Pello S, Giles RH, Hofmann F, Hora M, Kuczyk MA, Kuusk T, Lam TB, Marconi L, Merseburger AS, Powles T, Staehler M, Tahbaz R, Volpe A, Bex A. European

- Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *Eur Urol.* 2019 May;75(5):799-810.
- EMA 2012** European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 13 December 2012.
- EMA kabozantynib** Dostęp online: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_n_-_Initial_authorisation/human/004163/WC500210866.pdf, dostęp: 2020.03.24.
- EMA lenwatynib** Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lenvima-epar-product-information_pl.pdf, dostęp: 2020.03.24.
- ESMO 2019** Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, Grünwald V, Gillessen S, Horwich A; ESMO Guidelines Committee. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019 May 1;30(5):706-720.
- EUROCARE-5** Dostęp online: <https://w3.iss.it/site/EU5Results/forms/SA0007.aspx>, dostęp: 2020.03.24.
- FDA 2018** Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. 2018. Dostęp online: <https://www.fda.gov/media/71195/download>, dostęp: 2020.01.21.
- FDA kabozantynib** Dostęp online: <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm497483.htm>, dostęp: 2020.03.24.
- Ferlay 2012** Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015 Mar 1;136(5):E359-86.
- G-BA 2017** Rekomendacja G-BA, Dostęp online: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/267/>, dostęp: 2020.03.24.
- GBD Poland** Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010. Dostęp online: http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/country_profiles/GBD/ihme_gbd_country_report_poland.pdf, dostęp: 2020.03.24.
- Globocan 2018** Dostęp online: <http://Globocan.iarc.fr/Default.aspx>, dostęp: 2020.03.24.
- Hrab 2011** Hrab M. Ocena przydatności monitorowania IL- 6 i CRP jako wskaźników prognostycznych u chorych poddanych nefrektomii z powodu raka nerki. Praca doktorska. Katedra i Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Poznań 2011.
- Inlyta AOTMiT** Wniosek o objęcie refundacją leku Inlyta (aksytynib), tabl. powł. 1 mg, 56 szt., EAN 5909991004439, Inlyta (aksytynib), tabl. powł. 5 mg, 56 szt., EAN 5909991004460 w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki aksytynibem (ICD-10 C64). Dostęp online: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2013/zlc-041-2013>, dostęp: 2020.03.24.
- IQWiG 2017** Rekomendacja IQWiG, Dostęp online: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arsneimittelbewertung/a16-69-cabozantinib-nierenzellkarzinom-nutzenbewertung-gemass-35a-sgb-v.7687.html>, dostęp: 2020.03.24.
- Kata 1997** Kata G, Koziarski M, Dzik T, Borówka A, Schier J. Rak nerki - stan obecny. *Urologia polska* 1997/50/2.
- KCC 2015** North SA, Basappa N, Basiuk J, Bjarnason G, Breau R, Canil C, Heng D, Jewett MAS, Kapoor A, Kollmannsberger C, Potvin K, Reaume MN, Ruether JD, Venner P, Wood L. Management of advanced kidney cancer: Canadian Kidney Cancer Forum consensus update. *Can Urol Assoc J* 2015;9(5-6):164-70. Dostęp online: <http://www.kidneycancercanada.ca/for-patients-and-caregivers/kidney-cancer-treatment-guidelines/>, dostęp: 2020.03.24.

- Ljungberg 2003** Ljungberg B, Landberg G, Alamdari FI.: Factors of importance for prediction of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma, treated with or without nephrectomy. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34(4): 246-51.
- Ljungberg 2011** Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, Kiemeny LA. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011 Oct;60(4):615-21.
- Luca 2008** Luca A, Carotenuto P, D'Alessio A, Normanno N. Molecular biology of renal-cell carcinoma. *European Journal of Cancer, Supplement 6* (2008) 30-34.
- Makota 2010** Makota D. Rak nerki. *Miesięcznik Wojewódzkiego Centrum Medycznego w Opolu*. 2010.
- NCCN 2020** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer. Version 2.2020.
- NCI 2014** National Cancer Institute of United States, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Fundacja Tam i z Powrotem. Co warto wiedzieć. Rak nerki. PRIMOPRO. Warszawa 2014.
- NICE 2009a** NICE technology appraisal guidance. Sunitinib for the first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta169>, dostęp: 2020.03.24.
- NICE 2009b** NICE technology appraisal guidance. Bevacizumab (first-line), sorafenib (first- and second-line), sunitinib (second-line) and temsirolimus (first-line) for the treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta178>, dostęp: 2020.03.24.
- NICE 2011a** NICE technology appraisal guidance. Pazopanib for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta215>, dostęp: 2020.03.24.
- NICE 2011b** NICE technology appraisal guidance. Everolimus for the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta219>, dostęp: 2020.03.24.
- NICE 2015** NICE technology appraisal guidance. Axitinib for treating advanced renal cell carcinoma after failure of prior systemic treatment. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta333/chapter/1-Guidance>, dostęp online: 2020.03.24.
- NICE 2016** NICE technology appraisal guidance. Nivolumab for previously treated advanced renal cell carcinoma Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta417>, dostęp online: 2020.03.24.
- NICE 2017** Cabozantinib for treating renal cell carcinoma [ID931], dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta463>, dostęp: 2020.03.24.
- Obuszko 2013** Obuszko Z, Łoś A, Rząca M, Czarnecki R, Witkiewicz W. Rak nerki - interesująca regresja zmian metastatycznych po embolizacji, nefrektomii i radioterapii . *PrzypadkiMedyczne.pl* 2013 nr 4; s.165-167 (art. nr 39).
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2020 r., dostęp online: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2020-r>, dostęp: 2020.03.24.
- Pęczkowski 2007** Pęczkowski P. Rola radioterapii w leczeniu raka nerki. *Współczesna Onkologia* (2007) vol. 11; 3 (149-152).
- PTOK 2013** Stelmach A, Potemski P, Borówka A, Chłosta, PL, Demkow T, Fijuth J, Jaszczryński J, Wysocki PJ. Nowotwory układu moczowo-płciowego. Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 r.

Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
SMC 2017	Rekomedacja SMC, Dostęp online: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Forthcoming_Submissions/ca-bozantinib_Cabometyx , dostęp: 2020.03.24.
Soerjomataram 2012	Soerjomataram I1, Lortet-Tieulent J, Parkin DM, Ferlay J, Mathers C, Forman D, Bray F. Global burden of cancer in 2008: a systematic analysis of disability-adjusted life-years in 12 world regions. <i>Lancet</i> . 2012 Nov 24;380(9856):1840-50.
Sosnowski 2014	Sosnowski R. Informacje dla pacjentów - Diagnostyka i klasyfikacja raka nerki. Dostęp online: http://patients.uroweb.org , dostęp: 2020.03.24.
Szczeklik 2019	Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2019.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).
Vision Group 2012	Vision Group. Innowacje w leczeniu raka nerki - ocena dostępności w Polsce. Raport medialny, seminarium edukacyjne WHC. Warszawa 2012.
WHO DALY	Dostęp online: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/ , dostęp online: 2020.03.23.
Wojciechowska 2014	Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku. Publikacja wydana w ramach zadania „Rejestracja Nowotworów Złośliwych” Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych. Warszawa 2014.
Wronski 1997	Wronski M, Maor MH, Davis BJ, et al. External radiation of brain metastases from renal carcinoma: a retrospective study of 119 patients from the M. D Anderson Cancer Center. <i>Int Radiat Oncol Biol Phys</i> 1997; 37: 753-9.
Zhou 2013	Zhou M, He H. Pathology of Renal Cell Carcinoma. <i>Current Clinical Urology</i> . 2013.